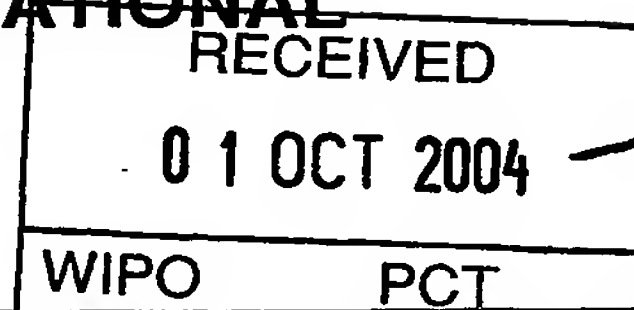


10 Rec'd PCT/PTO 28 DEC 2004  
TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

# PCT



## RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)



Référence du dossier du déposant ou du mandataire	<b>POUR SUITE A DONNER</b> voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/PEA/416)	
Demande internationale No. PCT/FR 03/01979	Date du dépôt international (jour/mois/année) 26.06.2003	Date de priorité (jour/mois/année) 28.06.2002
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C07D307/92		
Déposant COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE et al.		

<p>1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.</p> <p>2. Ce RAPPORT comprend 5 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).</p> <p>Ces annexes comprennent 13 feuilles.</p>																									
<p>3. Le présent rapport contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants :</p> <table border="0"> <tr> <td>I</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> <td>Base de l'opinion</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Priorité</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Absence d'unité de l'invention</td> </tr> <tr> <td>V</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> <td>Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration</td> </tr> <tr> <td>VI</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Certains documents cités</td> </tr> <tr> <td>VII</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Irrégularités dans la demande internationale</td> </tr> <tr> <td>VIII</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Observations relatives à la demande internationale</td> </tr> </table>		I	<input checked="" type="checkbox"/>	Base de l'opinion	II	<input type="checkbox"/>	Priorité	III	<input type="checkbox"/>	Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle	IV	<input type="checkbox"/>	Absence d'unité de l'invention	V	<input checked="" type="checkbox"/>	Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration	VI	<input type="checkbox"/>	Certains documents cités	VII	<input type="checkbox"/>	Irrégularités dans la demande internationale	VIII	<input type="checkbox"/>	Observations relatives à la demande internationale
I	<input checked="" type="checkbox"/>	Base de l'opinion																							
II	<input type="checkbox"/>	Priorité																							
III	<input type="checkbox"/>	Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle																							
IV	<input type="checkbox"/>	Absence d'unité de l'invention																							
V	<input checked="" type="checkbox"/>	Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration																							
VI	<input type="checkbox"/>	Certains documents cités																							
VII	<input type="checkbox"/>	Irrégularités dans la demande internationale																							
VIII	<input type="checkbox"/>	Observations relatives à la demande internationale																							

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 15.01.2004	Date d'achèvement du présent rapport 30.09.2004
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire International  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Samsam Bakhtiary, M N° de téléphone +49 89 2399-8556 

# RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Demande internationale n°

PCT/FR 03/01979

## I. Base du rapport

1. En ce qui concerne les **éléments** de la demande internationale (les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées, dans le présent rapport, comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17)) :

### Description, Pages

**1-48**                      telles qu'initialement déposées

## Revendications, No.

1-17 reçue(s) le 21.06.2004 avec lettre du 21.06.2004

## Dessins, Feuilles

**1/4-4/4**                      telles qu'initialement déposées

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: \_\_\_\_\_, qui est:

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listages des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

- 4. Les modifications ont entraîné l'annulation :**

- ☐ de la description, pages :
- ☐ des revendications, nos :
- ☐ des dessins. feuilles :

**RAPPORT D'EXAMEN  
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR 03/01979

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

*(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport.)*

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

**V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

1. Déclaration			
Nouveauté	Oui:	Revendications	1-17
	Non:	Revendications	
Activité inventive	Oui:	Revendications	1-17
	Non:	Revendications	
Possibilité d'application industrielle	Oui:	Revendications	1-17
	Non:	Revendications	

2. Citations et explications

**voir feuille séparée**

**Concernant le point V**

Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Il est fait référence aux documents suivants:

D1: US-A-3 931 207 (J. WEINSTOCK) 6 janvier 1976 (1976-01-06)

D2: STEFFAN, B.: 'PIGMENTS FROM THE CAP CUTICULE OF THE BAY BOLETUS.' ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION., vol. 23, no. 6, 1984, pages 445-7, XP002233408 VERLAG CHEMIE. WEINHEIM., DE ISSN: 0570-0833

D3: GILL, MELVYN: 'A NAPHTALENOID PULVINIC ACID DERIVATIVE FROM THE FUNGUS' ; PHYTOCHEMISTRY, vol. 24, no. 6, 1985, pages 1351-4, ENG.

D4: GILL, MELVYN: 'PIGMENTS OF FUNGHI.XXXVII.PISOQUINONE,A NEW NAPHTALENOID PULVINIC ACID'; AUST. J. CHEM., vol. 47, no. 10, 1994, pages 1967-77, AUSTRALIA

1. **Nouveauté (article 33.2 PCT)**

Les documents D2 (composés 4a et 4b), D3 (page 1352, composés 1, 2 et 7) et D4 (page 1968, formules 1, 2) divulguent des composés lactonés qui ont été exclus de la revendication 1.

Les composés de D1 sont du point de vue structurels moins pertinents que les autres documents D2-D4.

L'objet des revendications 1-3 satisfont les exigences de l'article 33.2 PCT.

Le procédé des revendications 4-7, ne se réfère pas aux composés de la revendication 1, donc les "disclaimers" ne sont pas compris dans cette revendication, mais le procédé revendiqué diffère de ceux de l'art antérieure, par conséquent la nouveauté peut être reconnue.

Les revendications 8-11 sont maintenant formulées tel qu'un composé pour l'utilisation d'agent antioxydant (propriétés pharmaceutiques) ayant la même formule que la revendication 1 mais sans les disclaimers de celle-ci, la nouveauté peut être reconnue

vis-à-vis des documents D2-D4, en effet dans le domaine des utilisations médicale une telle formulation semble acceptable.

Par conséquent l'objet des revendications 1-17 peut être considéré comme étant nouveau et par conséquent remplit les conditions de l'article 33.2 PCT.

**3. Activité inventive (article 33.3 PCT)**

Le problème que se propose de résoudre la présente demande peut donc être considéré comme étant la mise en oeuvre de nouveaux composés ayant des propriétés antioxydantes utilisable a des fins thérapeutiques/cosmétiques.

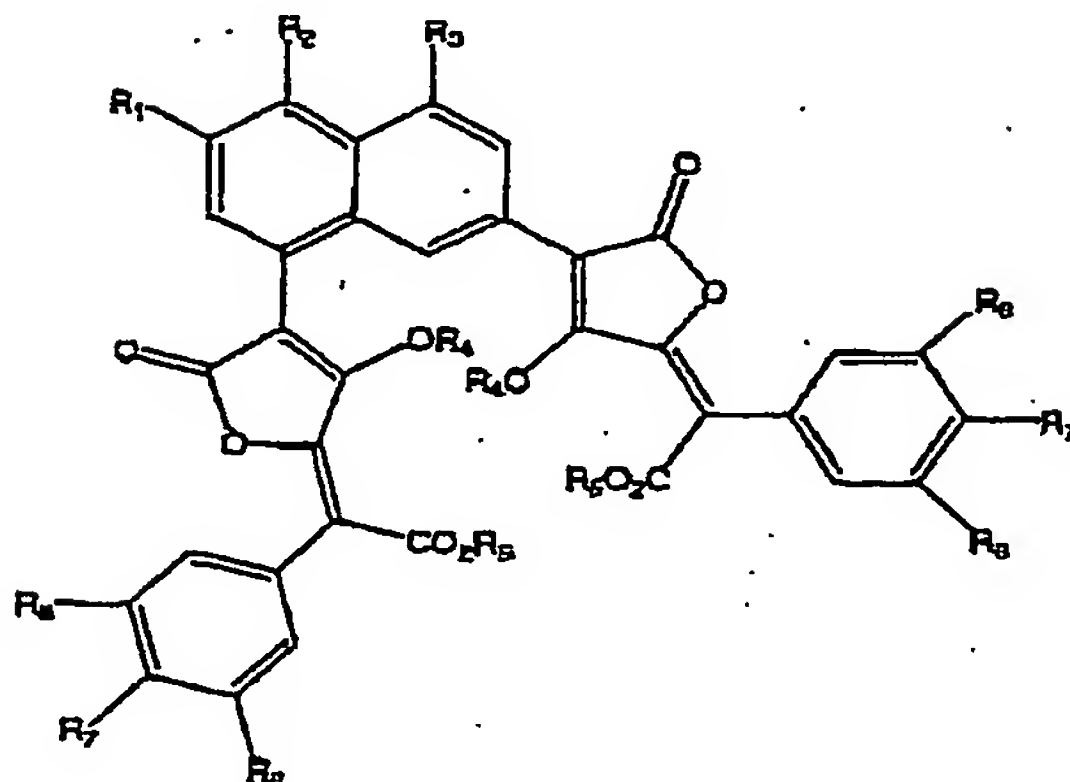
Aucuns des documents de l'état de la technique ne suggèrent que les composés divulgués aient des propriétés antioxydantes.

L'objet des revendications 1-17 satisfont les exigences de l'article 33.3 PCT.

4. Contrairement à ce qu'exige la règle 5.1 a) ii) PCT, la description n'indique pas l'état de la technique antérieure pertinent exposé dans les documents D2-D4 et ne cite pas ces documents.

1

1. Composé répondant à la formule (I) suivante :



151

(I)

dans laquelle :

- les  $R_1$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  et  $R_8$ , identiques ou différents, représentent H, -OH ou -OR<sub>9</sub> ;
- $R_2$  représente H, -OH ou -OR<sub>9</sub> ;  $R_3$  représente H,  $R_9$ , -CO<sub>2</sub>R<sub>9</sub> ou -CO-NHR<sub>10</sub> ; ou  $R_2$  et  $R_3$  forment ensemble -O-CO- ;
- les  $R_4$  et  $R_5$ , identiques ou différents, représentent H ou  $R_9$  ;
- $R_9$  représente un groupe alkyle linéaire ou ramifié, comportant de 1 à 20 atomes de carbone ;
- $R_{10}$  représente  $R_9$  ou un groupe  $-(CH_2)_a-NH-(CH_2)_b-NH_2$ , avec a et b, identiques ou différents, étant des entiers allant de 2 à 4 ;
- et les sels de ces composés ;
- à l'exception :
- du composé pour lequel  $R_2$  et  $R_3$  forment ensemble un groupe -OCO-, les  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  et  $R_8$



B 14083.3 FG

2

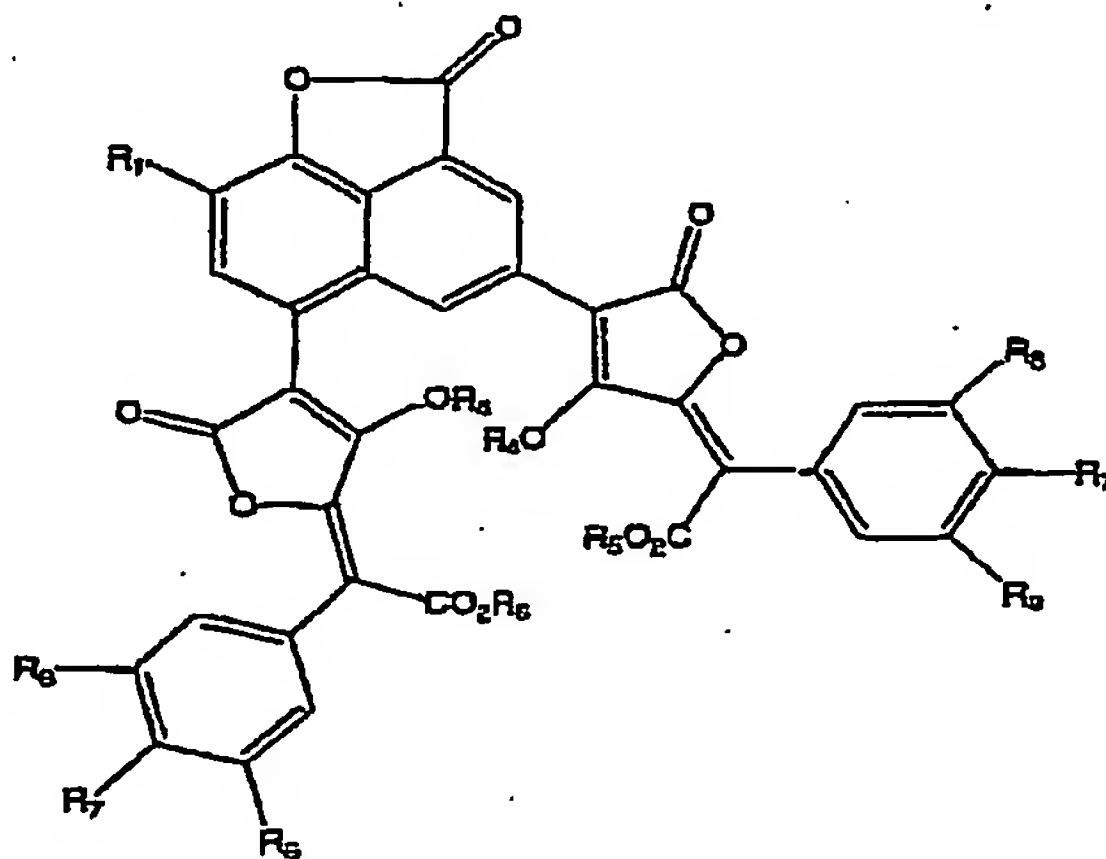
représentent H, les  $R_1$  et  $R_7$  représentent -OH et les disels de potassium correspondants à ce composé ;

- du composé dans lequel  $R_2$  et  $R_3$  forment ensemble un groupe -O-CO-, les  $R_1$  et  $R_7$  représentent -OCH<sub>3</sub>, les  $R_4$  et  $R_5$  représentent -CH<sub>3</sub> et les  $R_6$  et  $R_8$  représentent H ;

- du composé dans lequel les  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_7$  représentent -O-CH<sub>3</sub>,  $R_3$  représente -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, les  $R_4$  et  $R_5$  représentent CH<sub>3</sub> et les  $R_6$  et  $R_8$  représentent H.

10

2. Composé selon la revendication 1, pour lequel  $R_2$  et  $R_3$  forment ensemble un groupement -O-CO-, ledit composé répondant à la formule (II) suivante :



15

(II)

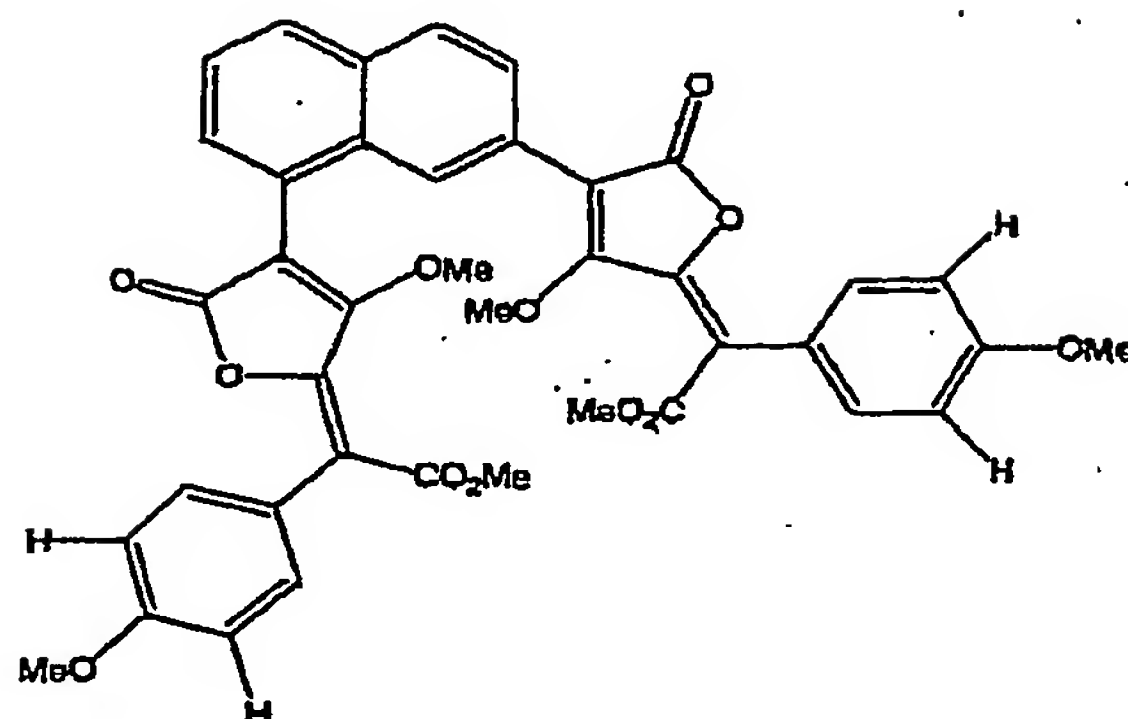
les  $R_1$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  et  $R_8$  ayant la même définition que celle donnée dans la revendication 1.

3. Composé répondant à la formule (III) suivante :

20

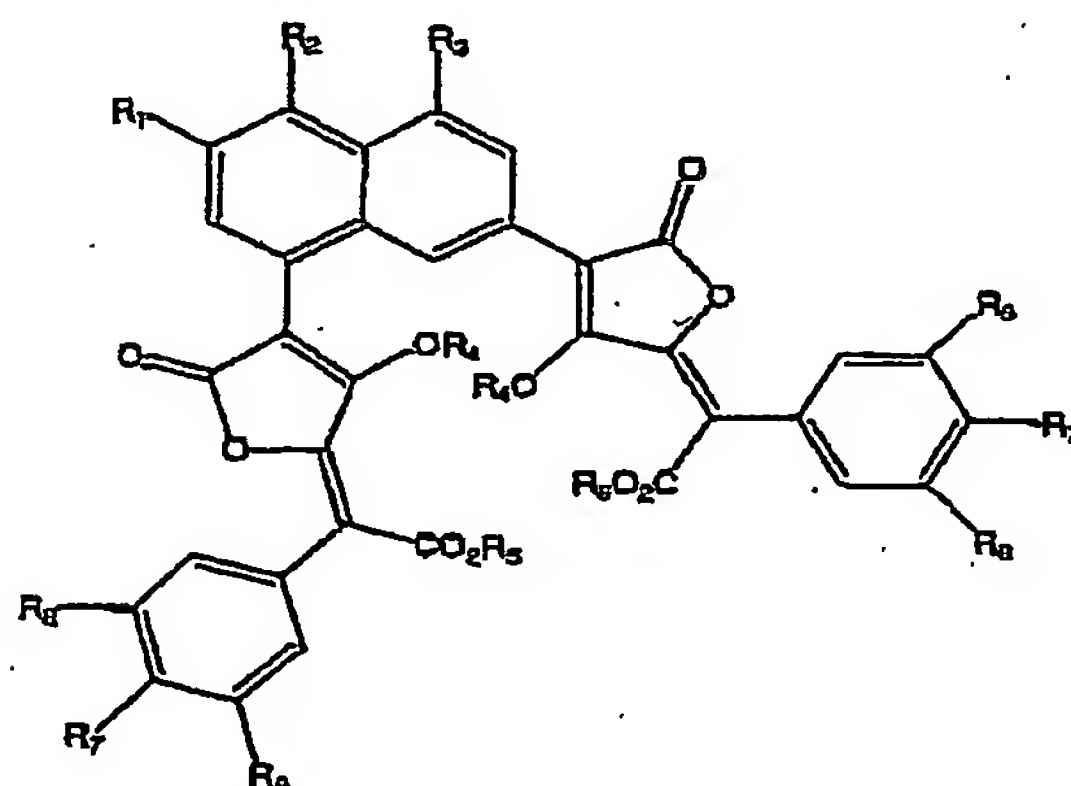
B 14083.3 FG

3



(III)

4. Procédé de préparation d'un composé de  
5 formule (I) suivante :



(I)

dans laquelle :

- 10 - les  $R_1$ ,  $R_5$ ,  $R_7$  et  $R_8$ , identiques ou différents, représentent H, -OH ou -OR<sub>9</sub> ;
- $R_2$  représente H, -OH ou -OR<sub>9</sub> ;  $R_3$  représente H,  $R_9$ , -CO<sub>2</sub>R<sub>9</sub> ou -CO-NHR<sub>10</sub> ; ou  $R_2$  et  $R_3$  forment ensemble -O-CO- ;
- 15 - les  $R_4$  et  $R_5$ , identiques ou différents, représentent H ou R<sub>9</sub> ;



B 14083.3 FG

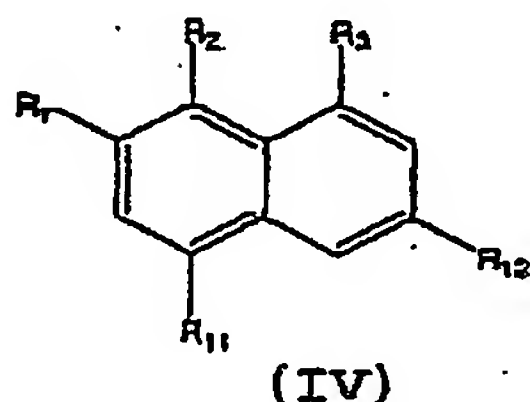
4

-  $R_9$  représente un groupe alkyle linéaire ou ramifié, comportant de 1 à 20 atomes de carbone ;

-  $R_{10}$  représente  $R_9$  ou un groupe  $-(CH_2)_a-NH-(CH_2)_b-NH_2$ , avec  $a$  et  $b$ , identiques ou différents, étant des entiers allant de 2 à 4 ;  
et les sels de ces composés,

ledit procédé comprenant successivement :

- une étape consistant à faire réagir un composé de formule (IV) suivante :



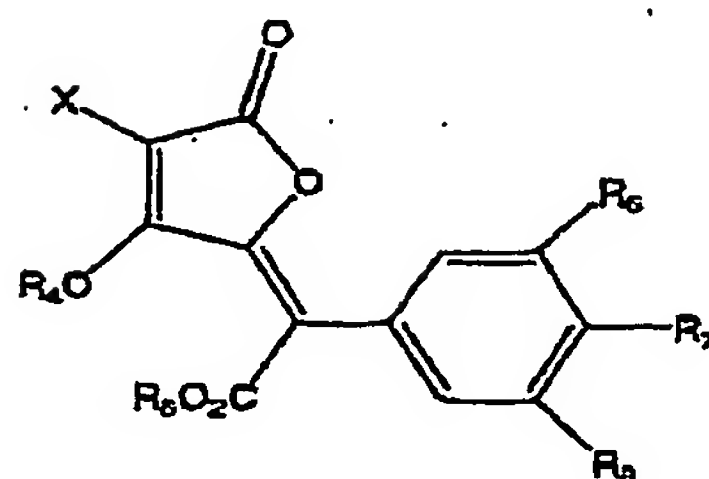
(IV)

dans laquelle :

- les  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  ont la même définition que celle donnée dans la revendication 1;
- 15 -les  $R_{11}$ ,  $R_{12}$  représentent, indépendamment,  $-B(OR_{13})(OR_{14})$  ou  $-Sn(R_{15})_3$  ;
- les  $R_{13}$  et  $R_{14}$ , identiques ou différents, représentent H ou un groupe alkyle de 1 à 7 atomes de carbone ou les  $R_{13}$  et  $R_{14}$  forment ensemble un groupe alkylène linéaire ou ramifié ;
- 20 - $R_{15}$  représente un groupe méthyle ou butyle, avec un composé de formule (V) suivante :

B 14083.3 FG

5



(V)

dans laquelle :

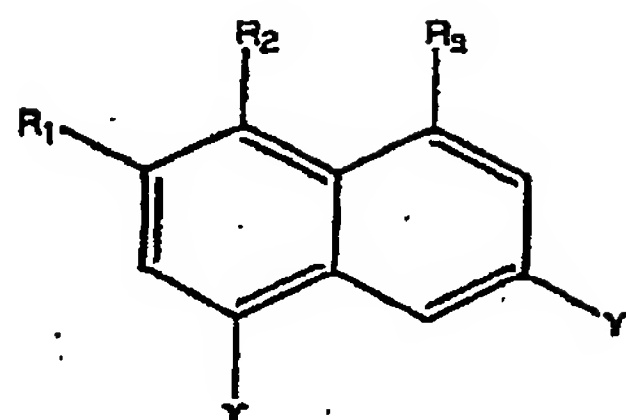
- 5 - les R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> répondent à la même définition que celle donnée dans la revendication 1;  
- X représente un groupe partant,  
ladite réaction s'effectuant en présence d'une base et d'un catalyseur à base de platine ou palladium ; et  
10 - éventuellement une étape de traitement destinée à obtenir un sel correspondant au composé de formule (I).

5. Procédé de préparation selon la revendication 4, dans lequel le catalyseur à base de  
15 platine est le dichlorobis(triphénylphosphine)palladium.

6. Procédé de préparation selon la revendication 4 ou 5, dans lequel le composé intermédiaire (IV), avec R<sub>11</sub> et R<sub>12</sub> représentant - B(OR<sub>13</sub>)(OR<sub>14</sub>), est préparé par réaction d'un composé dérivé du naphthalène de formule (VI) :

B 14083.3 FG

6



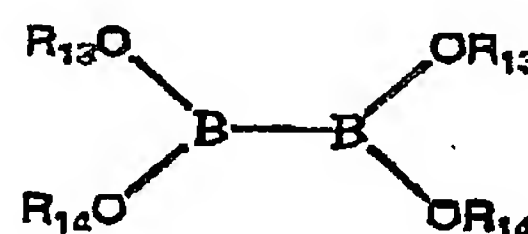
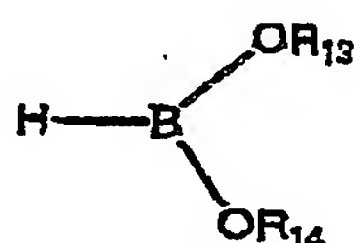
(VI)

dans laquelle :

- les R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ont la même définition que celle  
5 donnée dans la revendication 1 ;

- les Y, identiques ou différents, représentent des  
groupes partants ;

avec un composé boré répondant à l'une des formules  
suivantes :



10

R<sub>13</sub> et R<sub>14</sub> ayant la même signification que celle donnée  
dans la revendication 4,

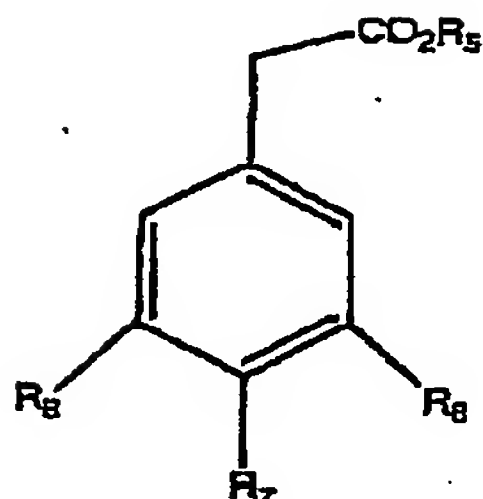
ladite réaction s'effectuant en présence d'une base et  
15 d'un catalyseur à base de platine ou de palladium.

7. Procédé de préparation selon l'une  
quelconque des revendications 4 à 6, dans lequel le  
composé intermédiaire (V) est préparé par la succession  
20 d'étapes suivantes :

a) réaction d'un phénylacétate de formule (VII)  
suivante :

B 14083.3 FG

7

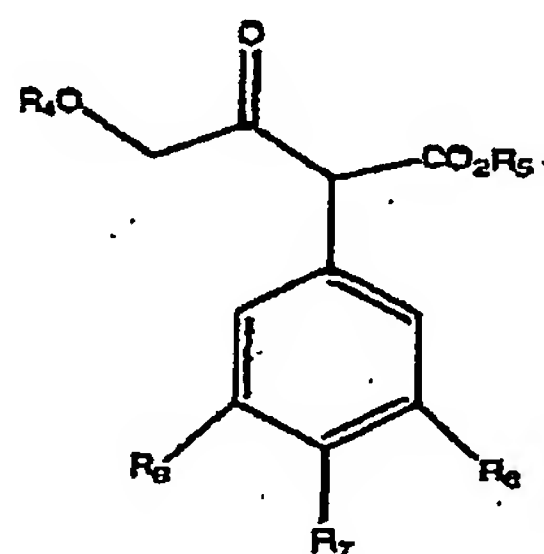


(VII)

les  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  et  $R_8$ , ayant la même définition que celle donnée dans la revendication 1, en milieu basique, avec

5 un  $\alpha$ -alcoxyacétate d'alkyle de formule  $R_4O-CH_2-CO-OAlk$ ,  $R_4$  répondant à la même définition que celle donnée dans la revendication 1, le groupement Alk étant un groupement alkyle linéaire ou ramifié comportant de 1 à 20 atomes de carbone, à l'issue de laquelle l'on

10 obtient un composé de formule (VIII) suivante :



(VIII)

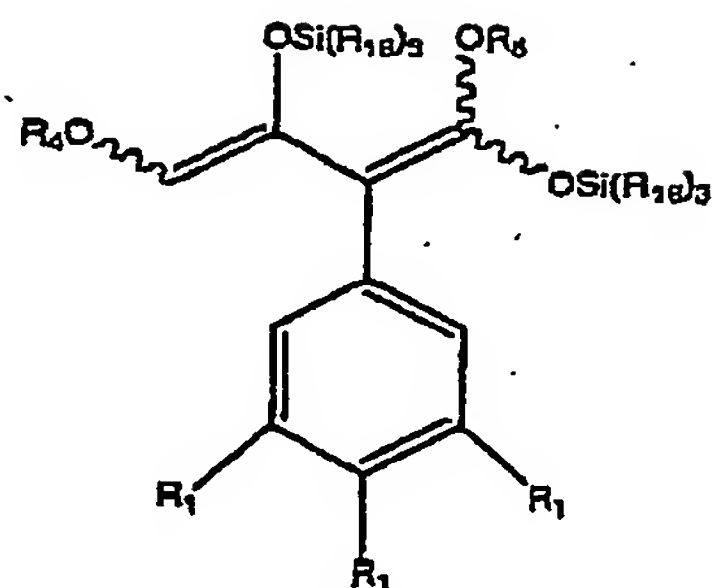
b) réaction du composé (VIII), en milieu basique avec

15 un composé silylé de formule  $(R_{16})_3SiHal$ ,  $R_{16}$  étant un groupe alkyle linéaire ou ramifié comportant de 1 à 4 atomes de carbone, Hal étant un groupe halogène, tel que F, Cl, Br, I, à l'issue de laquelle l'on obtient un composé disilylé de formule (IX) :

20

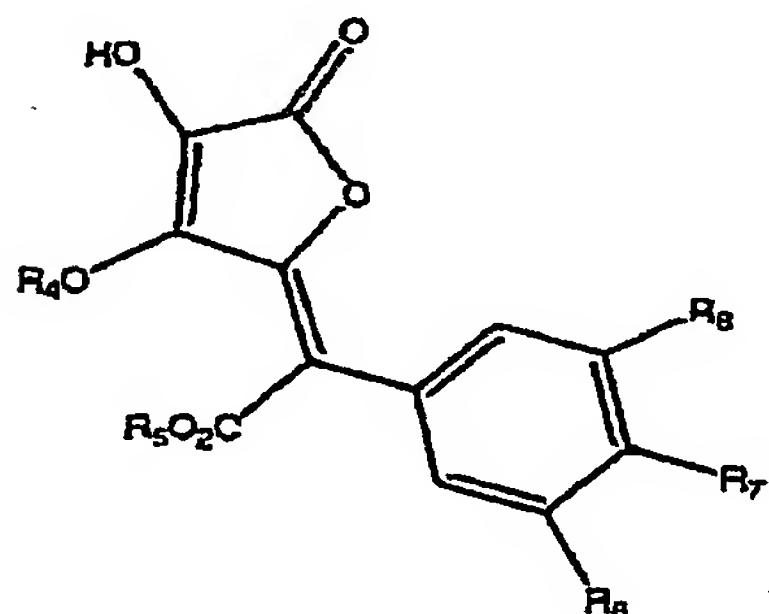
B 14083.3 FG

8



(IX)

c) réaction de cyclisation du composé (IX) avec le  
 5 chlorure d'oxalyde  $(ClCO)_2$ , à l'issue de laquelle l'on  
 obtient le composé de formule (X) :



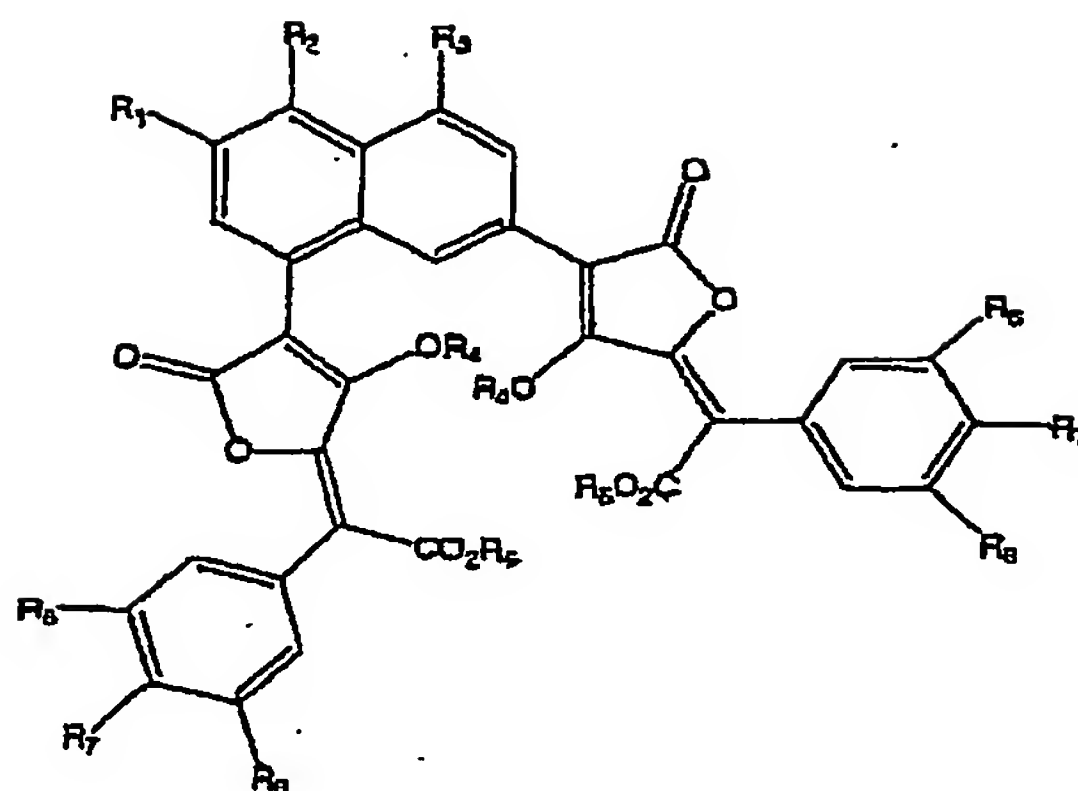
(X)

d) réaction du composé avec un réactif apte à former  
 10 par réaction avec le -OH du cycle lactone un groupe  
 partant X à l'issue de laquelle l'on obtient le composé  
 de formule (V).

8. Composé pour utilisation comme agent  
 15 antioxydant répondant à la formule (I) suivante :

B 14083.3 FG

9



(I)

dans laquelle :

- les  $R_1$ ,  $R_5$ ,  $R_7$  et  $R_8$ , identiques ou  
5 différents, représentent H, -OH ou -OR<sub>9</sub> ;
- $R_2$  représente H, -OH ou -OR<sub>9</sub> ;
- $R_3$  représente H,  $R_9$ , -CO<sub>2</sub>R<sub>9</sub> ou -CO-NHR<sub>10</sub> ;

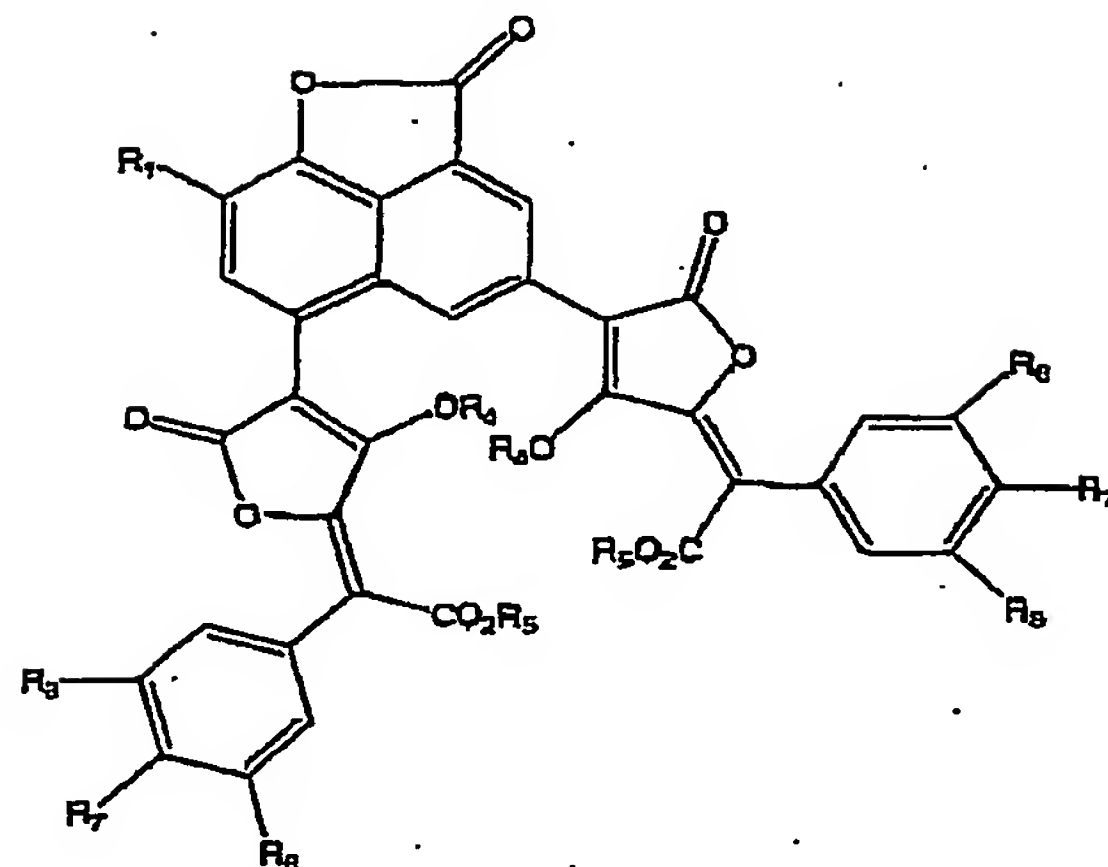
ou

- $R_2$  et  $R_3$  forment ensemble -O-CO- ;
  - 10 - les  $R_4$  et  $R_5$ , identiques ou différents, représentent H ou  $R_9$  ;
  - $R_9$  représente un groupe alkyle linéaire ou ramifié, comportant de 1 à 20 atomes de carbone ;
  - $R_{10}$  représente  $R_9$  ou un groupe  $-(CH_2)_a-NH-$   
15  $(CH_2)_b-NH_2$ , avec a et b, identiques ou différents, étant des entiers allant de 2 à 4 ;
- et les sels de ceux-ci.

20 9. Composé pour utilisation comme agent antioxydant selon la revendication 8, dans laquelle  $R_2$  et  $R_3$  forment ensemble un groupement -O-CO-, répondant à la formule (II) suivante :

B 14083.3 FG

10



(II)

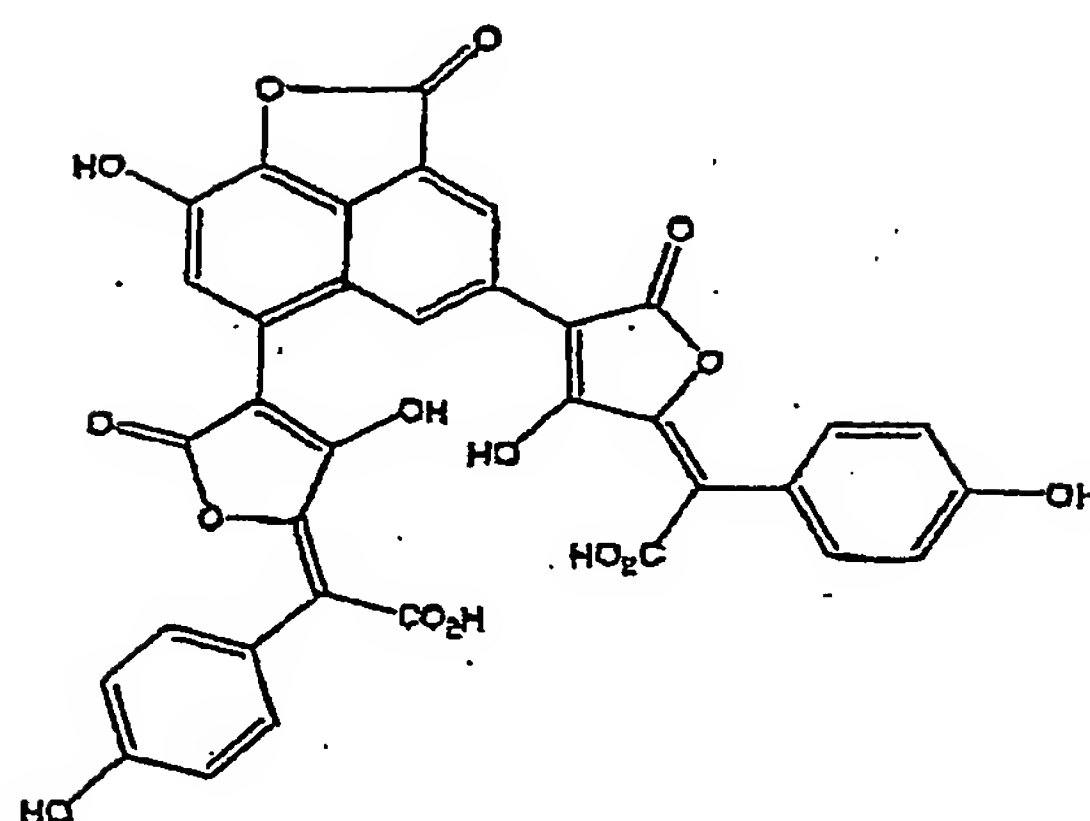
5 les  $R_1$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  et  $R_8$  ayant la même définition que celle donnée dans la revendication 8.

10 10. Composé pour utilisation comme agent antioxydant selon la revendication 8, dans laquelle les  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  et  $R_8$  correspondent à un atome d'hydrogène, les  $R_1$  et  $R_7$  représentent  $-OH$ , ledit composé répondant à la formule (XI) suivante :



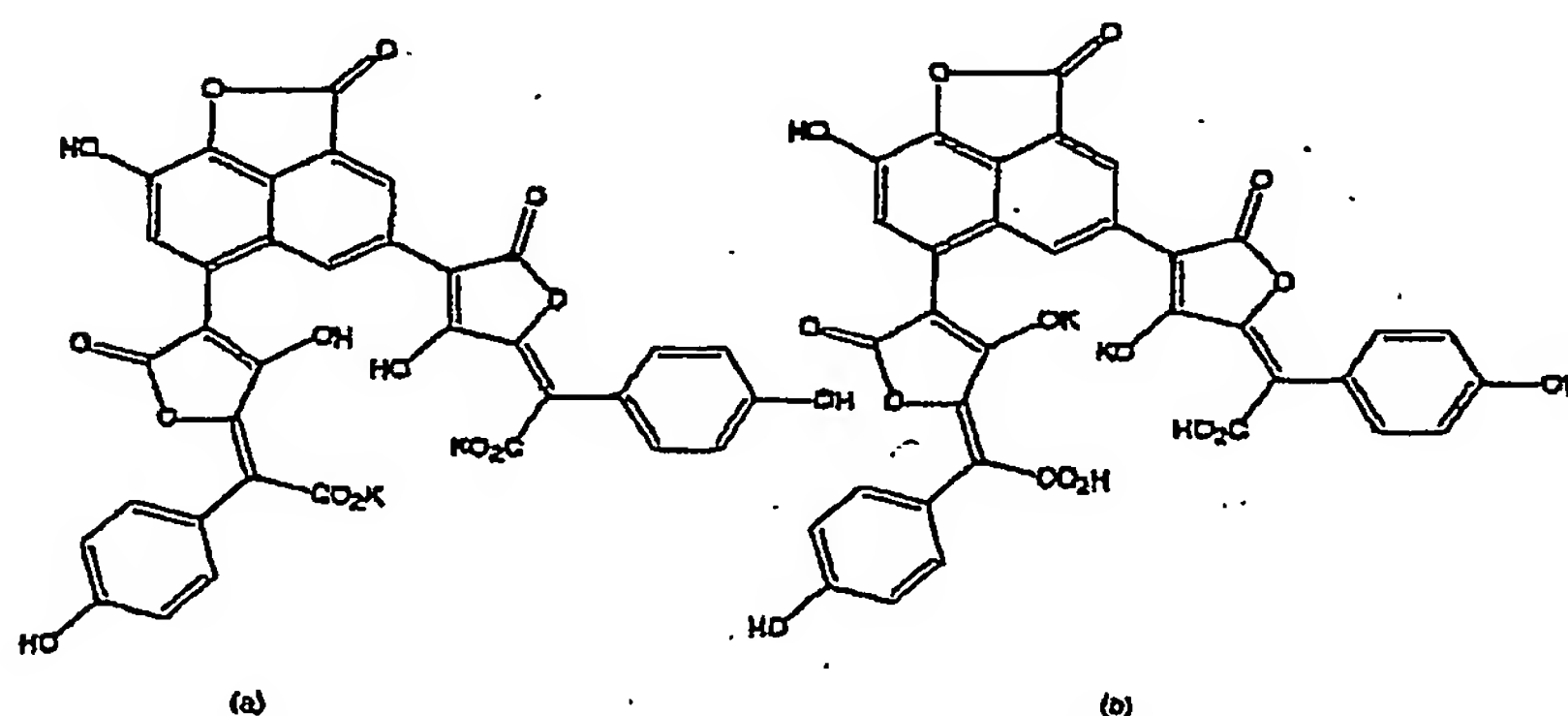
B 14083.3 FG

11



(XI)

- 5 11. Composé pour utilisation comme agent antioxydant selon la revendication 8, dans laquelle le composé de formule (I) correspond au disel potassique du composé de formule (XI) de la revendication 10, ledit disel, existant sous deux formes (a) et (b) répondant à la formule (XII) suivante :
- 10



(XII)

15

B 14083.3 FG

12

12. Composition pharmaceutique comprenant  
au moins un agent antioxydant selon l'une quelconque  
5 des revendications 8 à 11 et un véhicule  
pharmaceutiquement acceptable.

13. Composition cosmétique comprenant au  
moins un agent antioxydant selon l'une quelconque des  
10 revendications 8 à 11.

14. Composition alimentaire comprenant au  
moins un agent antioxydant selon l'une quelconque des  
revendications 8 à 11.

15

15. Utilisation d'un agent antioxydant tel  
que défini dans les revendications 8 à 11 pour la  
fabrication d'une composition pharmaceutique destinée  
au traitement de maladies inflammatoires.

20

16. Utilisation d'un agent antioxydant tel  
que défini dans les revendications 8 à 11 pour la  
fabrication d'une composition pharmaceutique destinée  
au traitement d'un organisme vivant exposé à un  
25 rayonnement ionisant induisant la production de  
radicaux libres.

17. Utilisation d'un agent antioxydant tel  
que défini dans les revendications 8 à 11 pour la  
30 fabrication d'une composition pharmaceutique destinée à

21-06-2004

FR0301979

Fax émis par : 0145638333

BREVATOME/BREVALEX

21/06/04 13:30

Pg: 18/18

B 14083.3 FG

13

inhiber les effets secondaires d'un médicament  
induisant la production de radicaux libres.

Empf.zeit:21/06/2004 13:21

FEUILLE MODIFIEE:650 P.018